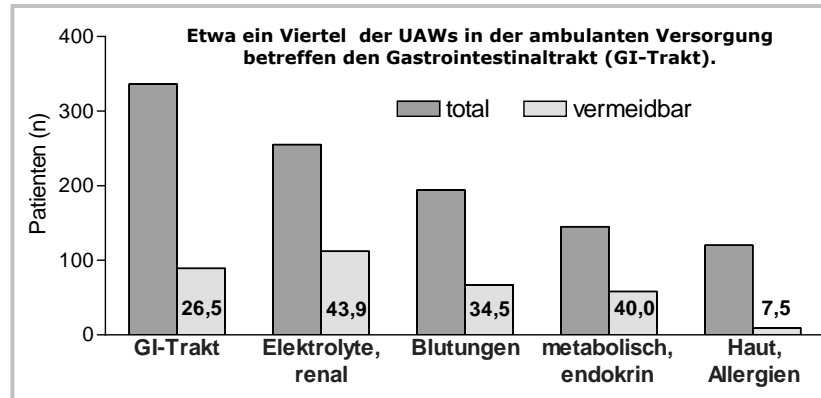




## Organlokalisation der UAWs

Eine Kohortenstudie an 27.617 Patienten aus der ambulanten Versorgung mit einem mittleren Lebensalter von  $74 \pm 6,7$  Jahren (65–90 Jahre)



kojda.de

## Ursachen für das Auftreten von vermeidbaren UAWs in der ambulanten Versorgung

Eine Kohortenstudie an 27.617 Patienten aus der ambulanten Versorgung mit einem mittleren Lebensalter von  $74 \pm 6,7$  Jahren (65–90 Jahre)



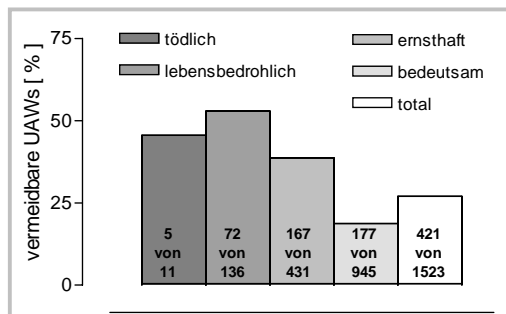
## häufigste Verordnungsfehler:

- falsche Arzneimittelauswahl: **27,1 %**
- falsche Arzneimitteldosis: **24,0 %**
- unzureichende Patientenaufklärung: **18,0 %**
- Nichtbeachtung von AM-Interaktionen: **13,3 %**

kojda.de

## Je gefährlicher die UAW, umso eher ist sie vermeidbar!

Eine Kohortenstudie an 27.617 Patienten aus der ambulanten Versorgung mit einem mittleren Lebensalter von  $74 \pm 6,7$  Jahren (65–90 Jahre)



Dargestellt ist die prozentuale Gesamthäufigkeit der vermeidbaren UAWs (total) sowie der prozentuale Anteil der vermeidbaren UAWs in Schweregradkategorien. Die Zahlen in den Säulen geben die absoluten Häufigkeiten als Patientenzahlen an

kojda.de

## Fazit der Studie

Die Nichtbeachtung von Arzneistoff-Interaktionen stellt einen erheblichen Anteil der vermeidbaren UAWs in der ambulanten Versorgung dar.

Vermeidbare UAWs aufgrund von Arzneistoff-Interaktionen kommen in der Praxis der ambulanten Versorgung etwa doppelt so häufig vor, wie vom „Arzneimittelbrief“ berechnet.

Die Beachtung von klinisch relevanten Arzneistoff-Interaktionen stellt daher einen ganz wesentlichen Beitrag zur Arzneimittelsicherheit dar.

Erkennung und Management klinisch relevanter Arzneistoff-Interaktionen erfordert weniger PC-Programme als vielmehr klinische Erfahrung, d.h. deren Bedeutung läßt sich nicht „vom Schreibtisch aus“ berechnen.

Interaktionen zwischen Arzneimitteln stellen nur einen Teil der Problematik dar.

kojda.de



ABDA-Datenbank: Risiko-Check mit C A V E  
Überprüfung der Medikation eines Patienten anhand seiner individuellen Risiken (zB Allergien, Erkrankungen, Geschlecht, Alter usw.)

**Geschlecht:**  
Fehlverordnungen  
(z.B. keine Indikation bei Männern)

**Nahrung:**  
Nahrungsmittel, die Arzneimittelwirkung verändern (z.B. Alkohol!)

**Erkrankung:**  
Hinweis auf Probleme bei bestehenden Erkrankungen  
(z.B. Gefahr von Rhythmusstörungen)

**Reaktionsvermögen:**  
Warnhinweise zum Autofahren und anderen Gefahrensituationen  
(z.B. Führen von Maschinen etc.)

**Allergie:**  
z.B. gegen Penicilline. auch wichtig wegen Hilfsstoffen wie Lactose oder Methyl-4-Hydroxybenzoat (Parabene)

**Abhängigkeit:**  
Warnhinweis bei Arzneimitteln die eine Abhängigkeit verursachen können wie z.B. Barbiturate, Opioide, Benzodiazepine

**Alter:**  
Hinweis auf KI bei bestimmten Altersgruppen (z.B. bei Kindern)

**Doppelmedikation:**  
Verordnung von Mono- oder Kombinations- Arzneimitteln mit identischen Wirkstoffen

## Interaktionen von Arzneimitteln können mit Patientencharakteristika, Nahrungsmitteln und anderen Arzneimitteln vorkommen und beeinflussen Effektivität und Risiken einer Pharmakotherapie.



**Pharmakokinetik**  
(was der Körper mit dem Arzneistoff macht)

**Pharmakodynamik**  
(was der Arzneistoff mit dem Körper macht)

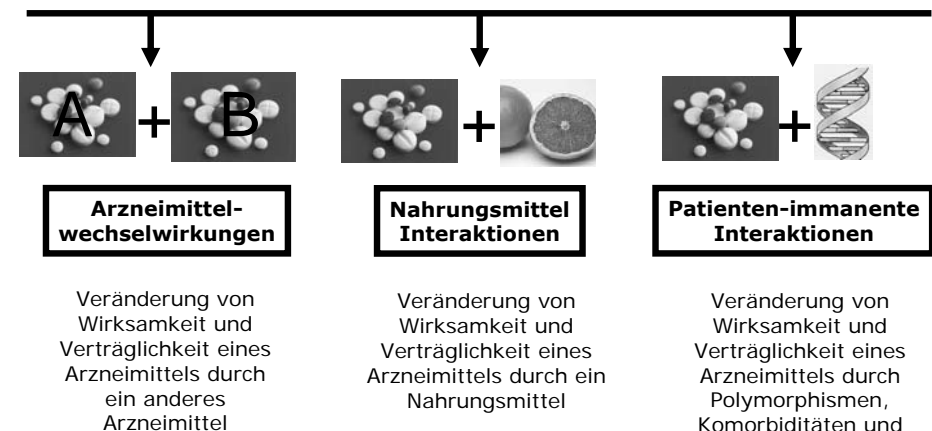


## Wichtig: Bewertung durch Handlungsanweisungen!

Neue Klassifikation	Erläuterungen
Schwerwiegende Folgen wahrscheinlich- kontraindiziert	Die beiden Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden, weil schwerwiegende Folgen dokumentiert sind.
vorsichtshalber kontraindiziert	Die beiden Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden, weil schwerwiegende Folgen auf theoretischer Grundlage angenommen werden müssen.
Überwachung bzw. Anpassung nötig	Hier sind in jedem Fall Maßnahmen erforderlich: Alternativarzneimittel, zeitliche Trennung der Einnahme, Dosisanpassung, Dosisbegrenzung; Überwachung auf unerwünschte Wirkungen
in bestimmten Fällen Überwachung bzw. Anpassung nötig	Hier sind Maßnahmen erforderlich, wenn bestimmte Umstände vorliegen: z.B. Risikofaktoren, hohe Dosierung, bestimmte Reihenfolge der Anwendung, länger dauernde Therapie
vorsichtshalber überwachen	Die Interaktion ist theoretisch möglich aber bislang nicht dokumentiert, oder tritt nur in Einzelfällen auf, ohne dass Risikofaktoren bekannt sind, oder führt nur zu etwas verstärkten Nebenwirkungen
In der Regel keine Maßnahmen erforderlich	Die Interaktion erfordert keine Maßnahmen

aus: Tschorn U. Das C A V E Modul und die ABDA-Datenbank im Praxistest - Arzneimittelsicherheit in der Apotheke.  
[http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SecieApothekenpraxis/CaveModul\\_Fuer\\_FortePharm\\_2010.pdf](http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SecieApothekenpraxis/CaveModul_Fuer_FortePharm_2010.pdf)

## Interaktionen mit Arzneimitteln



## Veränderung von Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Arzneimittels durch eine genetische Variante

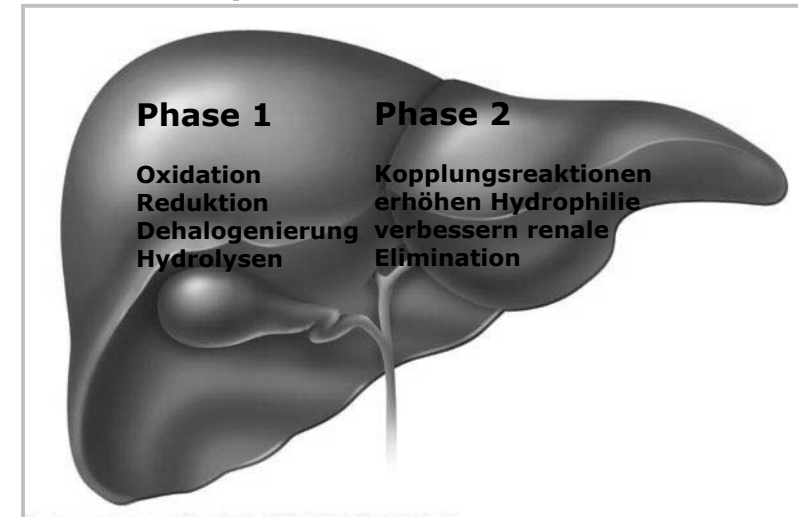
## Pharmakokinetik

genetisch bedingte Veränderungen von Resorption, Metabolismus und Elimination, die sowohl zur Wirkungslosigkeit als auch zur Intoxikation führen können

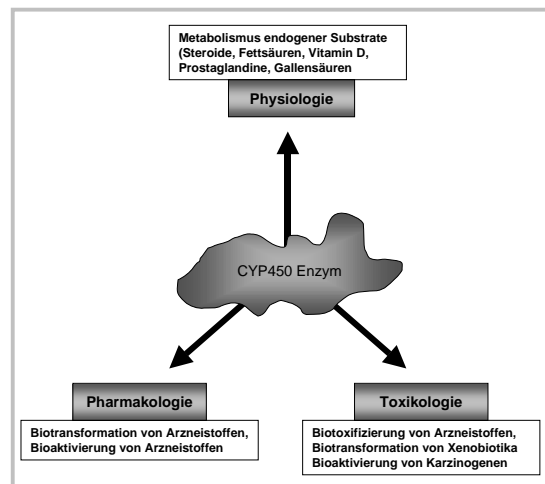
## Pharmakodynamik

genetisch bedingte Veränderungen des Arzneistoffziels (Enzym, Ionenkanal, Transporter, Rezeptor), die sowohl zur Wirkungslosigkeit als auch zur Intoxikation führen können

## Hepatischer Metabolismus



## Zentrale Rolle von CYP450 Enzymen



## Phase-I Metabolismus von Arzneistoffen

## Cytochrom P450

## C-Oxidationen

Hydroxylierung von Aliphaten und Aromaten  
O-, S- und N-Desalkylierung  
Epoxidation  
Desaminierung (Aminogruppen)

## N-Oxidationen

N-Hydroxylierung (primäre und sekundäre Amine)  
N-Oxid-Bildung (tertiäre Amine)

## S-Oxidationen

Sulfoxid-Bildung  
Desulfurierung

## Dehalogenierung

**Azoreduktasen** reduktive Spaltung von Azoverbindungen

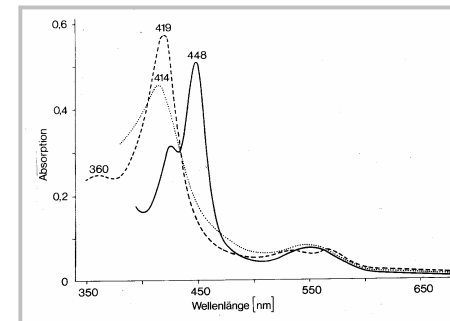
**Hydrolasen** Ester-Hydrolyse  
Amid-Hydrolyse  
Ether-Hydrolyse

## Nomenklatur der Cytochrom P450 - Enzyme

### Beispiel CYP2D6

<b>CY</b> tochrome	farbiges zelluläres Enzym, Eisen-Porphyrin-Protein
<b>Pigment</b>	CO-bindendes Pigment Komplex mit CO verschiebt *max
<b>450</b>	*max bei CO-Bindung
<b>2</b>	Familie (40% Sequenzhomologie)
<b>D</b>	Subfamilie (55 % Sequenzhomologie)
<b>6</b>	spezifische Form

## CO-induzierte $\lambda_{max}$ Verschiebung bei Cytochrom P450-Enzymen



**Absolutspektren von  
solubilisiertem Cytochrom P450  
aus Leber-Mikrosomen von  
Ratten nach Vorbehandlung mit  
3-Methylcholanthren**

----- oxidiert  
..... reduziert mit Dithionit  
——— reduziert mit Dithionit + CO, pH 6,5

aus Pelzer, Pharmakokinetik und Arzneistoffmetabolismus, 1981

## Cytochrom P450-Isoenzyme beim Menschen

Cytochrom P450 Subfamilien im Arzneistoffmetabolismus			
CYP1 (3 Gene)	CYP2 (16 Gene)	CYP3 (4 Gene)	CYP4 (12 Gene)
<b>Beispiele für individuelle Formen</b>			
1A1	2A6	3A3	4A9
1A2	2A7	3A4	4A11
1B1	2B6	3A5	4A22
	2C8	3A7	4B1
	2C9		4F2
	2C10		4F3
	2C18		4F8
	2C19		4F11
	2D6		4F12
	2E1		

### Insgesamt 57 Gene

#### Metabolismus von Arzneistoffen

#### Metabolismus von Xenobiotika (Umwelt)

#### Metabolismus von Arachidon- säure und Eikosanoiden

#### Metabolismus von Cholesterol

#### Biosynthese von Gallensäuren

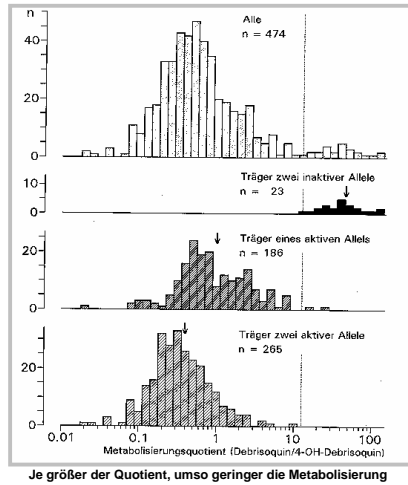
#### Biosynthese und Metabolismus von Steroiden

#### Biosynthese und Metabolismus von Vitamin D3

## Isoenzym-spezifischer Cytochrom P450- Metabolismus beim Menschen

<b>CYP1A2</b>	Theophyllin (Coffein), Imipramin, Naproxen
<b>CYP2D6</b>	Antiarrhythmika, $\beta$ -Blocker, Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva, Opiode (Codein, Tramadol)
<b>CYP2C9</b>	Phenytoin, Diclofenac, Ibuprofen, Fluvastatin, Warfarin, Losartan
<b>CYP2C19</b>	Diazepam, Omeprazol, Amitriptylin,
<b>CYP3A4</b>	Amlodipin, Verapamil, Diltiazem, Atorvastatin, Diazepam, Cyclosporin, Makrolide, Sildenafil

Pharmakogenetisch-pharmakokinetische Arzneimittelinteraktion am Beispiel des CYP2D6-Metabolismus von Debrisoquin



→ **Gesamte Kohorte**

→ **Polymorphismus (poor metabolizer) zu starke RR-Senkung**

→ **Gendosis-Effekt**

Je größer der Quotient, umso geringer die Metabolisierung

Etwa 20 % aller Arzneimittel werden durch CYP2D6 verstoffwechselt

**Antiarrhythmika**

- Flecainid
- Mexiletin
- Propafenon

**β-Blocker**

- Carvedilol
- Metoprolol
- Propranolol

**Neuroleptika**

- Haloperidol
- Perphenazin
- Risperidon
- Thioridazin

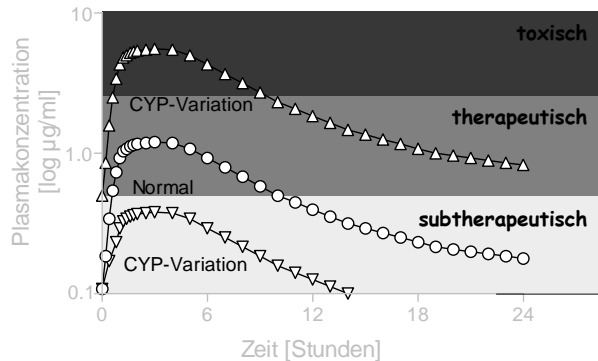
**Antidepressiva**

- Amitriptylin
- Clomipramin
- Desipramin
- Fluoxetin
- Imipramin
- Maprotilin
- Nortriptylin
- Paroxetin

**Andere**

- Amphetamin
- Codein
- Dextromethorphan
- Ondansetron
- Tramadol

Pharmakogenetisch-pharmakokinetische Arzneimittelinteraktion am Beispiel des CYP2D6-Metabolismus von Metoprolol

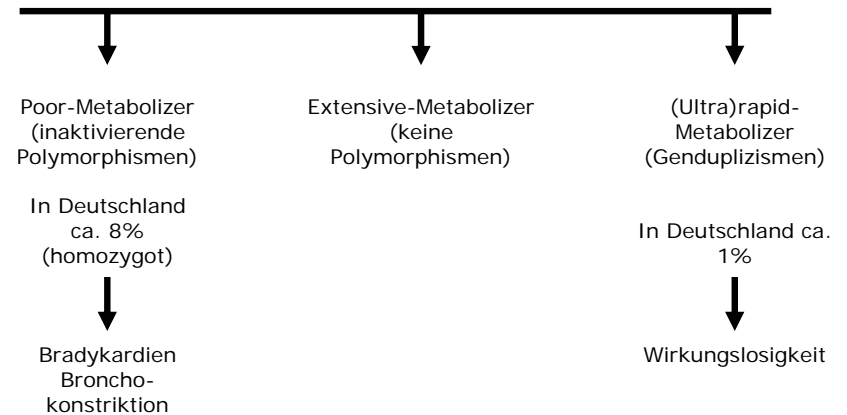


**Poor Metabolizer**

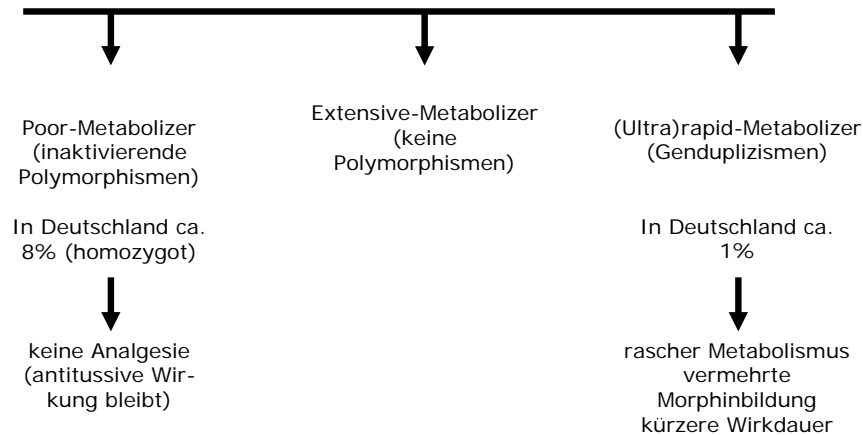
**Extensive Metabolizer**

**(Ultra)rapid Metabolizer**

Pharmakogenetisch-pharmakokinetische Arzneimittelinteraktion am Beispiel des CYP2D6-Metabolismus von Metoprolol



### Pharmakogenetisch-pharmakokinetische Arzneimittelinteraktion am Beispiel des CYP2D6-O-Demethylierung von Codein zu Morphin



**Diagnosen:**

1. Schwere koronare 3-Gefäßkrankung mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion
2. Globale Herzinsuffizienz, rechts führend
3. Pulmonalarterielle Hypertonie bei bekannter COPD
4. Zustand nach ORSA-Besiedlung; in Nase, Trachealsekret und beiden Leisten
5. Zustand nach akutem Nierenversagen nach Kontrastmittelgabe und vorbestehender kompensierter Niereninsuffizienz
  - Respiratorische Insuffizienz mit Intubationsnarkose vom 30.10.2005 bis zum 12.11.2005 via Tracheotomie
  - CVVH vom 30.10.2005 bis zum 02.11.2005
6. Schwere arterielle Hypertonie
7. Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II
8. COPD
9. Diabetes mellitus Typ II (insulinpflichtig)
10. Adipositas
11. Ex-Nikotinabusus
12. Zwangserkrankung (Kratzneurose)
13. Glaukom und Katarakt beidseitig
14. Cholezystolithiasis
15. Kontrastmittelallergie
16. Hypothyreose

### Aktuelles Beispiel

Patient, 56 Jahre, mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen

Die Gabe von Coumadin® führt nicht zur gewünschten Einstellung des INR von 2,5.

Welche Ursachen könnten zugrunde liegen?

### Eine Arzneimittelinteraktion?

#### Sytemisch wirksame Medikation

Pantozol	20 mg
Ramipril	10 mg
Hydrochlorothiazid	25 mg
Amlodipin	10 mg
Clonidin	0,9 mg
Spironolacton	75 mg
ISDN retard	80 mg
Torasemid	10 mg
Molsidomin retard	8 mg
Iscover	75 mg
Lepirudin	50 mg
L-Thyroxin	0,15 mg
Haldol-Janssen	2 mg
Afonilum retard	
Actraphane	20/80 Penfill 100 I.E./ml
Actrapid	40 I.E./ml

Kann es bei der gegebenen Medikation dazu kommen, dass die Gabe von Coumadin® nicht zur gewünschten Einstellung des INR von 2,5 führt?

[pharmazie.com]

Home | Anmeldung | Support  
Nutzungsvereinbarung | Preise | Cave Demo

pharmazie.com www

**C·A·V·E**  
Client Vers. 1.0 2003

Profil Patient Medikation Erkrankungen Allergien CAVE Check

Profil bearbeiten  
Profil laden  
Profil speichern  
neues Profil anlegen

Extras  
Optionen

Hilfe  
CAVE Hilfe

Check Ergebnis: (16 Treffer)

Patientendaten

Geburtsdatum	Alter	Geschlecht
nicht bekannt	unbekannt	nicht bekannt

Patienten-Merkmale

statisch
----------

Medikation

Arzneimittel	Ergebnis	Bewertung
Marcumar (Tabletten, Hoffmann-La Roche AG) (D)	(16 Treffer)	⬇
ASS 100 HEXAL (Tabletten, Hexal AG) (D)	(2 Treffer)	⬇

Marcumar (Tabletten, Hoffmann-La Roche AG) (D) RFD

CAVE		INTERAKTION		HINWEIS				
Geschlecht	Anwendung	Allergie	Alter	Stoff	Nahrung	Dopp Med	Reaktion	Abhaeng
⊕	⊕	⊕	⊕	⬇	⬇	⊕	⊕	⊕

Trotz der vielen verschiedenen Arzneimittel liegt nach der **ABDA Datenbank** keine schwerwiegende Interaktion vor!

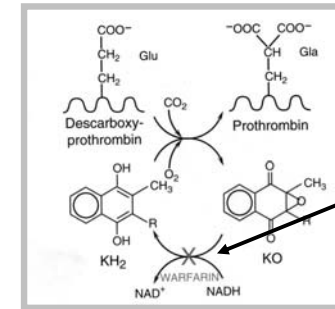


### Hereditäre Veränderungen der Effektivität von Cumarinen

- **CYP 2C9 Polymorphismen**  
(vermehrte Wirkung wegen geringerem Metabolismus)
- **VKORC1 Polymorphismen**  
(Resistenz gegen Cumarine wegen schlechterer Bindung)

kojda.de

Erst kürzlich erfolgte die Entdeckung einer wichtigen Komponente  
des mikrosomalen hepatischen Enzymsystems  
„Vitamin K Epoxid Reduktase Multiproteinkomplex (VKOR)“



Die Untereinheit 1 von VKOR

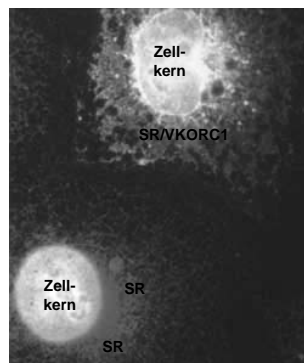
**VKORC1**

ist das Zielprotein von  
Cumarinen

aus: Goodman & Gilman,  
The pharmacological basis of therapeutics, Mc Graw Hill 2005

kojda.de

Das neu entdeckte Protein VKORC1 ist im  
sarkoplasmatischen Retikulum (SR) lokalisiert

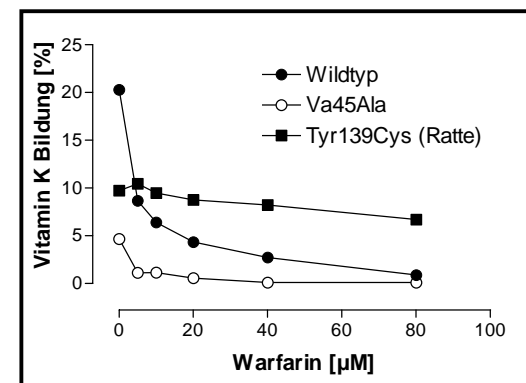


(nach: Nature 2004;427:537)

Durch die Überlagerung von rot  
markiertem sarkoplasmatischen  
Retikulum (SR) und dem grün  
markierten VKORC1 erscheint  
das SR gelb.

kojda.de

VKORC1 Mutationen können sowohl die Synthese von  
Vitamin K als auch die Wirkung von Warfarin hemmen



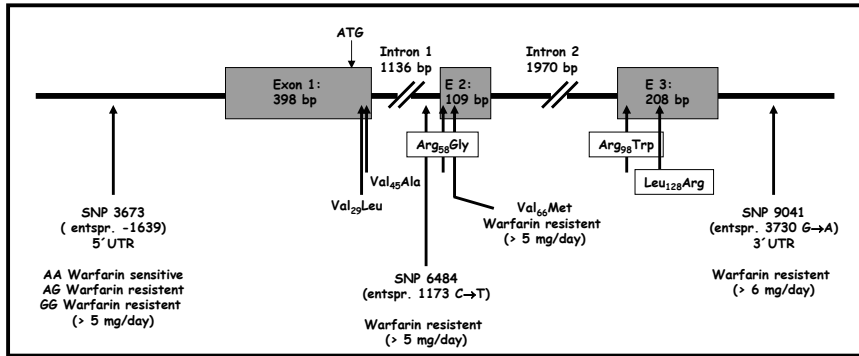
Transiente Transfektion von  
VKORC1-cDNA Variationen  
in HEK293 Zellen

kojda.de



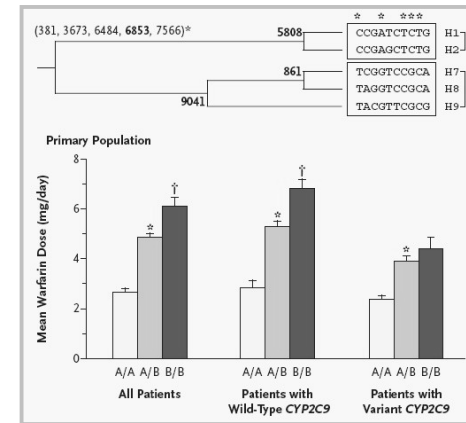
Vitamin K epoxid reductase, subunit I (VKORC I) (AY587020)

CDS: 492 bp (163 AS), Verteilung auf 3 Exons



kojda.de

Effekte von VKORC1 Mutationen und CYP 2C9 Mutationen auf die Wirkung von Warfarin existieren unabhängig.



VKORC1- Haplotyp-Gruppen

Haplotyp-Gruppen und notwendige Warfarindosis

kojda.de

Veränderung von Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Arzneimittels durch andere Arzneimittel

Pharmakokinetik

Arzneimittel-bedingte Veränderungen von Resorption, Metabolismus und Elimination, die sowohl zur Wirkungslosigkeit als auch zur Intoxikation führen können

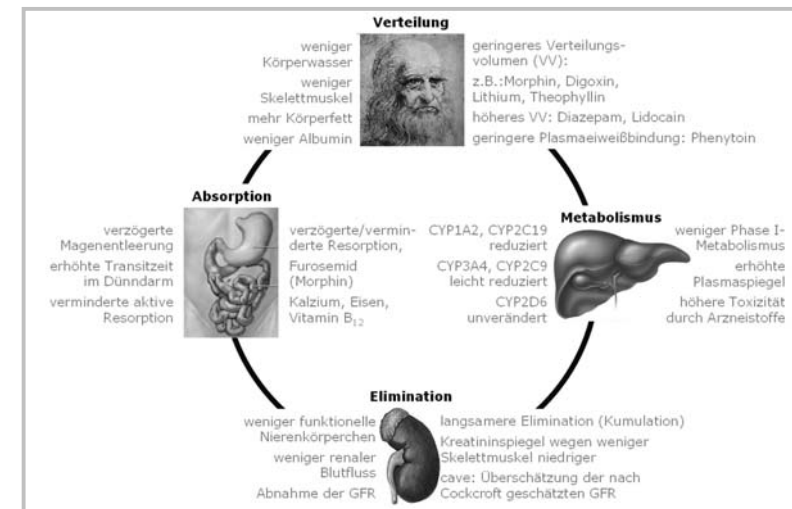
Pharmakodynamik

Arzneimittel-bedingte Veränderungen des Arzneistoffziels (Enzym, Ionenkanal, Transporter, Rezeptor), die sowohl zur Wirkungslosigkeit als auch zur Intoxikation führen können

Arzneistoff-Interaktionen können durch Faktoren wie Lebensalter und Compliance verstärkt werden!

kojda.de

Veränderungen der Pharmakokinetik im Alter



Kojda G, Besonderheiten der Pharmakotherapie bei alten und sehr alten Menschen. Fortbildungsprogramm Pharmazie 2008;2:136-151  
 Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungsprogrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>

### Die Beeinträchtigung von Organfunktionen hat Bedeutung für die Elimination von Arzneistoffen

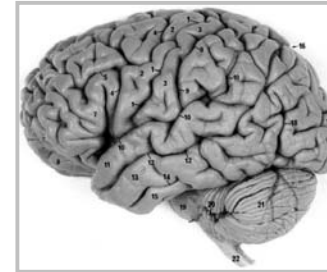


weniger funktionelle Nierenkörperchen,  
weniger renaler Blutfluss,  
Abnahme der GFR

langsamere Elimination (Kumulation)  
vergleichsweise niedrigere Kreatininspiegel  
wegen weniger Skelettmuskel  
cave: Überschätzung der nach Cockcroft  
geschätzten GFR

kojda.de

### Die Beeinträchtigung von Organfunktionen hat Bedeutung für die Effekte von Arzneistoffen im zentralen Nervensystem

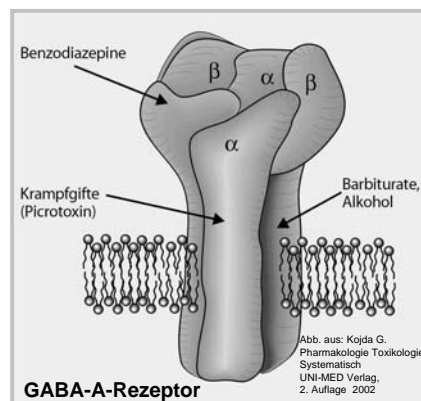


Geriatrische Patienten reagieren  
empfindlicher auf ZNS-Pharmaka

Benzodiazepine, Opiode  
weitere sedierend/hypnotisch wirksame  
Pharmaka  
(z.B. Neuroleptika, Antidepressiva),  
Nebenwirkungen ZNS-gängiger Pharmaka,  
beispielsweise können ZNS-gängige  $\beta$ -Blocker  
Depressionen auslösen/verstärken\*

kojda.de

### Effekte von Arzneistoffen im zentralen Nervensystem Beispiel Benzodiazepine



Geriatrische Patienten reagieren  
empfindlicher auf  
Benzodiazepine (Beers!)

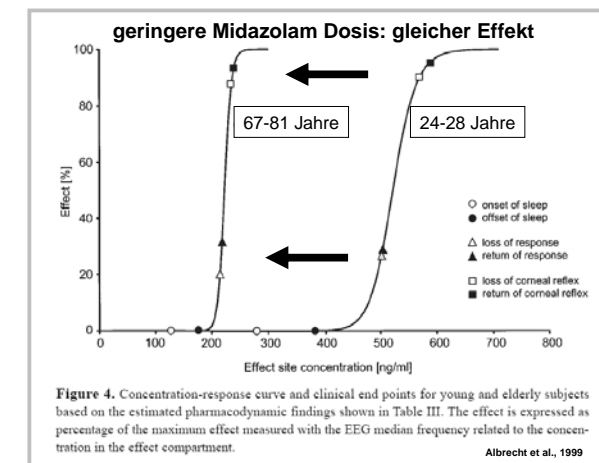
sedierend, hypnotisch  
muskelrelaxierend, anxiolytisch,  
(antikonvulsiv)

paradoxe Reaktionen  
cave: Selbstmedikation, Alkohol,  
Interaktionen

Abb. aus: Kojda G.  
Pharmakologie Toxikologie  
Systematisch  
UNI-MED Verlag,  
2. Auflage 2002

kojda.de

### Effekte von Arzneistoffen im zentralen Nervensystem Beispiel Benzodiazepine



kojda.de

## Effekte von Arzneistoffen im zentralen Nervensystem Beispiel Opioide



Papaver somniferum

Geriatrische Patienten reagieren oft empfindlicher auf zentral vermittelte Opioid-Wirkungen

- Analgesie
- Atemdepression
- Blutdrucksenkung
- Emesis
- Euphorie (Dysphorie)
- Hustendämpfung
- Hypothalamusdämpfung
- Miosis
- Sedation
- Sucht und Abhängigkeit
- Toleranz

kojda.de

## Effekte von Arzneistoffen im zentralen Nervensystem Beispiel Opioide

Geriatrische Patienten reagieren oft empfindlicher auf peripher vermittelte Opioid-Wirkungen

- Histaminausschüttung
- Blutdrucksenkung
- Bronchokonstriktion
- Flush-Phänomen
- Urtikaria
- Magenentleerung verzögert (cave: Reflux)

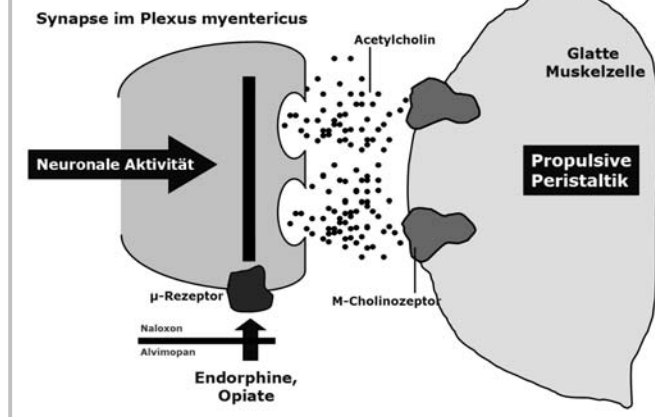


- Obstipation
- Pruritus
- Spasmen im Harntrakt (Miktionsstörungen)
- Spasmen in Gallewegen (Ductus choledochus Sphincter Oddi, (cave: Kolik!))

kojda.de

## Effekte von Arzneistoffen im zentralen Nervensystem Beispiel Opioide

Die obstipierende Wirkung der Opioide ist im Alter oft verstärkt



kojda.de

## Zusammenwirken pharmakokinetischer und -dynamische Veränderungen bei geriatrischen Patienten Beispiel Morphin

### Kinetik

Bildung von Morphin-6-Glukuronat  
Metabolit flutet im ZNS an  
Metabolit 5-fach höher im Plasma  
bei Niereninsuffizienz 20-fach

### Dynamik

Empfindlichkeit im ZNS höher  
Empfindlichkeit in der Peripherie höher  
(Einschränkungen der Peristaltik)

**Gegenseitige Verstärkung der zentralen und peripheren Wirkungen von Morphin**  
(Alternativen sind Oxycodon und Buprenorphin\*)

kojda.de

### Consensus Statement „Opioids in the Elderly“, 2008

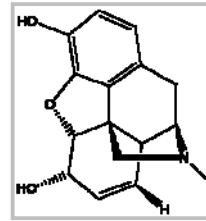
#### Folgende Gründe schränken die Verwendung von Morphin bei geriatrischen Patienten ein\*:

Höhere Empfindlichkeit gegenüber Opioideffekten

Häufige Überschätzung der Nierenfunktion

Häufigkeit des Vorkommens eingeschränkter Nierenfunktion

Wenig Kontrollmechanismen in der Praxis der ambulanten Versorgung



### Fallbeispiel aus der Apotheke (Erste Beratung, Tag 0)



**Herr D.P., 82 Jahre**

**Verapamil (240 mg/die)**  
*supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen*

**Enalapril (10 mg/die)**  
**Hydrochlorothiazid (25 mg/die)**  
*Bluthochdruck*

**Citalopram (20 mg/die)**  
*Depression*

**Zopiclon (3,75 mg/die)**  
*Schlafstörungen*

**Herr D.P. möchte wegen einer Erkältung mit starkem Husten einen Erkältungssaft kaufen**

Kojda G, Besonderheiten der Pharmakotherapie bei alten und sehr alten Menschen. Fortbildungsprogramm Pharmazie 2008;2:136-151  
Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungsprogrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>

### Fallbeispiel aus der Apotheke (Zweite Beratung, Tag 2)



**Herr D.P., 82 Jahre**

**Zusatzverordnung**  
**Clarithromycin (500 mg/die)**  
*Bronchitis*

**Interaktionscheck mit CAVE-Modul:**  
*Verstärkung der hypotischen Wirkung von Zopiclon*

*Keine Angaben zu Clarithromycin/Verapamil  
(Stand Juli 2008)*

Kojda G, Besonderheiten der Pharmakotherapie bei alten und sehr alten Menschen. Fortbildungsprogramm Pharmazie 2008;2:136-151  
Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungsprogrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>

### Fallbeispiel aus der Apotheke (Dritte Beratung, Tag 5)



**Herr D.P., 82 Jahre**

**Weiterverordnung**  
**Citalopram (20 mg/die)**  
*Depression*

**Herr D.P. gibt an die „Hustentabletten“ nicht zu vertragen. Er leide unter Kopfschmerz und Schwindel**

**Eine Woche später erfahren Sie, dass Herr D.P. wegen einer Lungenentzündung stationär aufgenommen wurde.**

Kojda G, Besonderheiten der Pharmakotherapie bei alten und sehr alten Menschen. Fortbildungsprogramm Pharmazie 2008;2:136-151  
Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungsprogrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>

## Fallbeispiel Aufarbeitung



**Herr D.P., 82 Jahre**

**Er erhält altersgerechte Medikation**

**Die Anzahl der verordneten Medikamente ist überschaubar**

**Die Apotheke berücksichtigt seine besonderen Voraussetzungen**

**ABER:**

**Es liegen alterbedingte Funktionseinschränkungen vor**

**Clarithromycin wird „nicht vertragen“ (Interaktion)**

**Clarithromycin wird evtl. nicht genommen (Non-Compliance)**

Kojda G, Besonderheiten der Pharmakotherapie bei alten und sehr alten Menschen. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:136-151  
Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>

kojda.de

## Fallbeispiel Aufarbeitung



**Herr D.P., 82 Jahre**

**Funktionelle Störungen**

Verminderung kardialer, vaskulärer und autonomer Herz-Kreislauffunktionen (verstärkte Wirkung kardiovaskulärer Pharmaka)

**Arzneimittel-Interaktion**

Clarithromycin hemmt CYP3A4 und damit den Metabolismus von Verapamil (Schwindel und Kopfschmerz)

**Non-Compliance**

möglicherweise Verzicht auf Clarithromycin wegen Schwindel und Kopfschmerz (Verschlimmerung der Infektion)

**Komplikation**

Krankenhauseinweisung aufgrund ernsthaften Verlaufs der Infektion

Kojda G, Besonderheiten der Pharmakotherapie bei alten und sehr alten Menschen. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:136-151  
Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>

kojda.de

## Einziges international publiziertes Fallbeispiel

Aus der Universitätsklinik Basel wurde ein Fall von schwerer Hypotonie und Bradykardie bei gleichzeitiger Gabe von Verapamil und Clarithromycin beschrieben :

Frau, 53 Jahre, COPD, interm. Vorhofflimmern, Analgetikanephropathie, Dialyse-pflichtig, Hospitalisierung wegen Exazerbation und ventrikulärer Tachykardie (147 S/min), Einleitung von

**2-Mal 250 mg Clarithromycin pro Tag und**

**2-Mal 120 mg Verapamil pro Tag**

Nach 24 h Episoden von Schwindel und drohender Synkope in aufrechter Haltung, einen Tag später RR 89/33 (stehend), Radialispuls 50 S/min. Nach Stopp von Verapamil Besserung innerhalb von 2 Tagen. Wiederaufnahme von 40 mg Verapamil vor jeder Dialyse wird gut vertragen.

Kaeser YA, Brunner F, Drewe J, Haefeli WE. Severe hypotension and bradycardia associated with verapamil and clarithromycin. Am J Health Syst Pharm. 1998 Nov 15;55(22):2417-8.

kojda.de

## Fazit des Fallbeispiels

Noch längst nicht jede Wechselwirkung, die sich aus den Daten zur Verstoffwechslung von Arzneistoffen ergeben, sind in den Fachinformationen oder der ABDA-Datenbank aufgeführt. Grund hierfür ist u.a. das Fehlen publizierter Fallberichte.

**Beispiel für solche möglichen Interaktionen:**

**Paroxetin** als starker bzw. **Duloxetin** als mittelstarker **CYP2D6-Hemmer** können Plasmaspiegel von Arzneistoffen, die über CYP2D6 verstoffwechselt werden, erhöhen.

**Beschrieben für:** trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin, Clomipramin, Nortriptylin und Desipramin, Neuroleptika vom Phenothiazintyp (z.B. Perphenazin und Thioridazin), Risperidon, Atomoxetin, bestimmte Typ-1c-Antiarrhythmika wie Propafenon und Flecainid und Metoprolol.

**Möglich bei:** Codein, Tramadol, Metoclopramid, Haloperidol, Venlafaxin, Donepezil und viele anderen Arzneistoffen

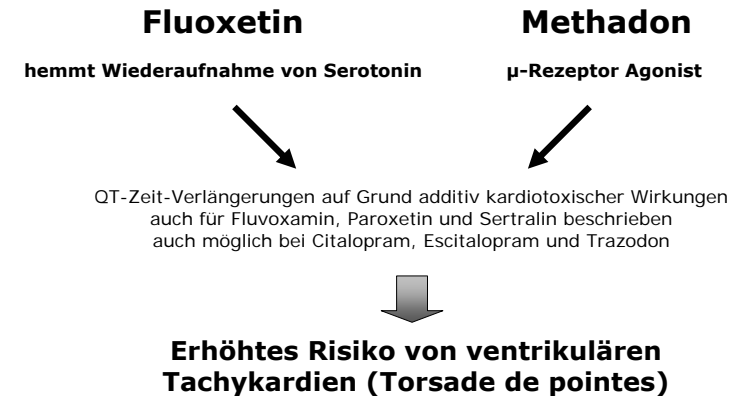
kojda.de

## Antidepressiva im Alter

PRISCUS-Liste Antidepressiva			
Arzneimittel (Wirkstoff)	Auswahl wesentlicher Bedenken	Mögliche Therapie-Alternativen	Maßnahmen, falls das Arzneimittel trotzdem verwendet werden soll
<b>Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA)</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amitriptylin</li> <li>• Clomipramin</li> <li>• Doxepin</li> <li>• Imipramin</li> <li>• Maprotilin</li> <li>• Trimipramin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- periphere anticholinerge UAW (z.B. Obstipation, Mundtrockenheit, orthostatische Dysregulation, kardiale Arrhythmien)</li> <li>- zentrale anticholinerge UAW (Benommenheit, innere Unruhe, Verwirrheitszustände und andere delirante Syndrome)</li> <li>- kognitive Defizite</li> <li>- erhöhtes Sturzrisiko</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SSRI (z.B. Citalopram, Sertralin)</li> <li>- Mirtazapin</li> <li>- nichtmedikamentöse Therapien (ggf. verhaltenstherapeutische Verfahren)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kontrolle auf anticholinerge UAW; zusätzlich Suizidalität; Sturzrisiko bewerten</li> <li>- EKG-Kontrolle</li> <li>- bei Intoxikationsgefahr evtl. therapeutisches Drug-Monitoring</li> <li>- Dosierungsempfehlung: Hälfte der üblichen Tagesdosis, einschleichend dosieren</li> </ul>
<b>Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluoxetin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zentralnervöse UAW (Übelkeit, Schlafstörungen, Schwindel, Verwirrtheit)</li> <li>- Hyponatriämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- andere SSRI (z.B. Citalopram, Sertralin)</li> <li>- Trazodon</li> <li>- Mirtazapin</li> <li>- nichtmedikamentöse Therapien (ggf. verhaltenstherapeutische Verfahren)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- klinische Kontrolle der ZNS-Funktion</li> <li>- Kontrolle Nierenfunktion/Serum-Elektrolyte</li> </ul>
<b>Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI)</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tranylcypromin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- irreversibler MAO-Hemmer; Blutdruckkrisen, Hirnblutungen</li> <li>- maligne Hyperthermie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SSRI (außer Fluoxetin)</li> <li>- nichtmedikamentöse Therapien (ggf. verhaltenstherapeutische Verfahren)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kontrolle Herz-Kreislauf-Funktion</li> <li>- klinische Kontrolle der Verträglichkeit</li> </ul>

aus: Trudzik J, Depressionen verstehen. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2011;5(6):197-217  
Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>

## Pharmakodynamische Interaktion



## Pharmakodynamische Interaktion

erwartet für:  
Linezolid  
Procarbazin  
Rasagilin  
Selegilin

**Moclobemid**  
hemmt Abbau von Serotonin durch die MAO

**Tramadol**  
μ-Rezeptor Agonist, blockiert neuronale Wiederaufnahme von Serotonin

erwartet für:  
Alfentanil  
Buprenorphin  
Codein  
Dextropropoxyphen  
Dihydrocodein  
Fentanyl  
Heroin  
Hydrocodon  
Hydromorphon  
Levacetylmethadol  
Levomethadon  
Meptazinol  
Methadon  
Morphin  
Opium  
Oxycodon  
Piritramid  
Remifentanil  
Sufentanil  
Tapentadol  
Tiildin

Erhöhung der Serotonin-Konzentration im ZNS.  
Die Symptome ähneln dem Serotonin-Syndrom

**Lebensbedrohliche Beeinträchtigung der Atem- und Kreislauffunktionen möglich**  
(Erregung, Kopfschmerzen, Krämpfe, instabiler Blutdruck, Koma und Atemlähmung aufgetreten, zum Teil mit tödlichem Ausgang)

## Pharmakodynamische Interaktion

**Phenprocoumon**  
Vitamin-K-Antagonist

**Tilidin**  
μ-Rezeptor Agonist,

Der Mechanismus ist nicht bekannt; auch ein ursächlicher Zusammenhang ist derzeit nicht gesichert. Die Wechselwirkung kann auch für Warfarin nicht ausgeschlossen werden.

**Verstärkte blutgerinnungshemmende Wirkung möglich**

## Pharmakokinetische Interaktion

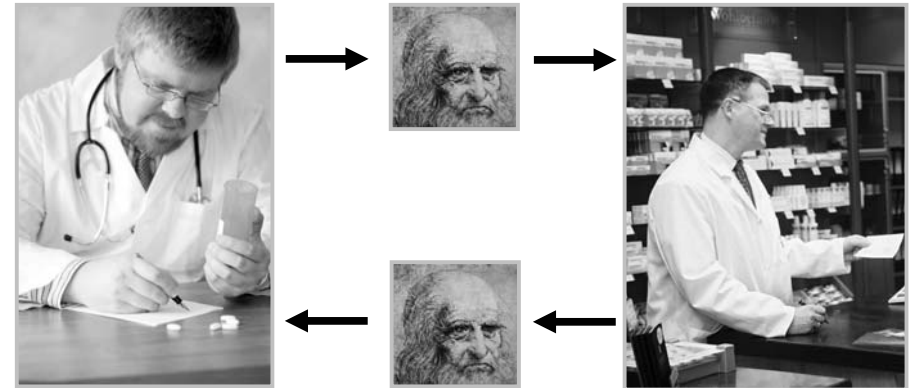
**Duloxetin**  
selektiver Serotonin-  
Noradrenalin-Reuptake-Hemmer

**Ciprofloxacin**  
Gyrase-Hemmer

starke CYP1A2-Inhibition durch Ciprofloxacin (auch Enoxacin) führt zu einem erhöhten Plasmaspiegel von Duloxetin

**Überdosierung möglich, Kontraindikation**

„Die hohen Anforderungen an eine sachgerechte Pharmakotherapie bei alten und sehr alten Menschen lassen sich am besten durch kooperative Betreuung verwirklichen.“ (Mallet L., Lancet 2007)



## Veränderung von Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Arzneimittels durch Nahrungsmittel

## Pharmakinetik

Arzneimittel-bedingte Veränderungen von Resorption, Metabolismus und Elimination, die sowohl zur Wirkungslosigkeit als auch zur Intoxikation führen können

## Pharmakodynamik

Arzneimittel-bedingte Veränderungen des Arzneistoffziels (Enzym, Ionenkanal, Transporter, Rezeptor), die sowohl zur Wirkungslosigkeit als auch zur Intoxikation führen können

**Arzneistoff-Interaktionen können durch Faktoren wie Lebensalter und Compliance verstärkt werden!**

## Pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen durch Grapefruchtsaft



## Beispiel



Eine 55 Jahre alte etwas korpulente Patientin erhält wegen Ihres Bluthochdrucks seit etwa 2 Jahren das Präparat **Modip® 5 mg (Felodipin)**. Sie hatte bisher keine weiteren Probleme mit diesem Präparat. Aus der Vorschichte ist Ihnen jedoch bekannt, dass die Patientin wegen Unverträglichkeiten Diuretika und ACE-Hemmer abgelehnt hatte. Nun fragt sie beim Einlösen des Rezeptes, ob denn eine Frucht-diät Schwindel, Herzklopfen und Kopfweh auslösen könne. Sie würde diese Diät jetzt schon 3 Tage durchhalten, aber die Beschwerden würden nicht weniger. Sie kenne das Gefühl des Schwindels ja bei Diäten, aber Kopfweh und Herzklopfen habe Sie noch bei keiner Diät gehabt.

### Beispiele pharmakologisch-pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen durch Nahrungs- und Genußmittel

#### Grapefruchtsaft (Pampelmuse, ca.):

hemmt CYP3A4 in Enterozyten des Duodenums, Jejunums und Ileums, vermindert Metabolismus, Intoxikation durch Überdosierungen

#### Johanniskraut:

induziert hepatische CYP3A4 Expression, verstärkt Metabolismus, führt zur Wirkungsverminderung bis Wirkungslosigkeit von CYP3A4 Substraten

#### Komplexbildner (bivalente Kationen wie $Ca^{++}$ ):

Bilden Komplexe mit Arzneistoffen, vermindern Resorption und Bioverfügbarkeit, führt zur Wirkungsverminderung bis Wirkungslosigkeit

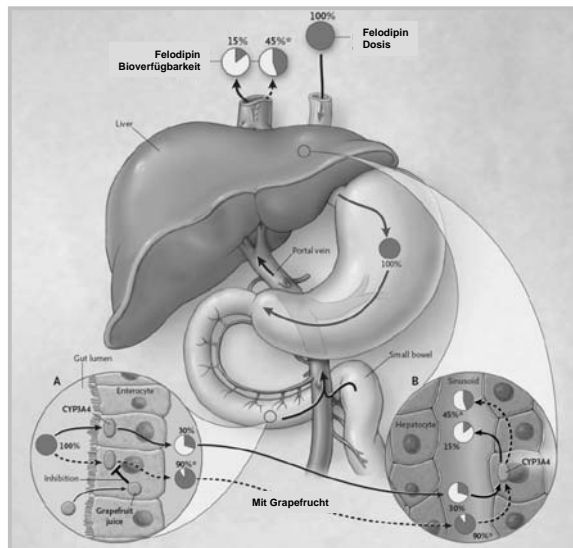
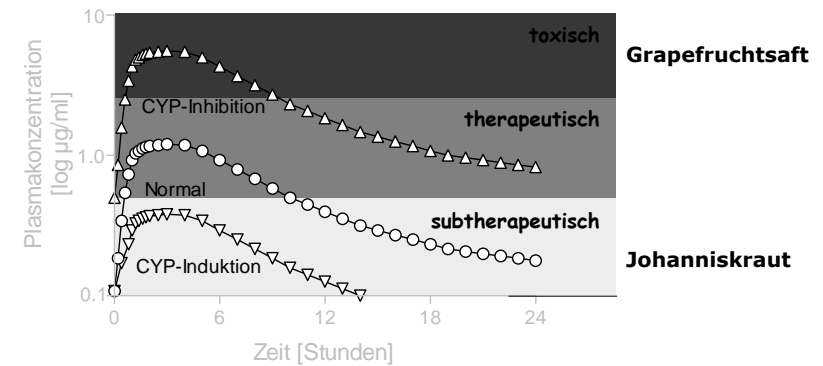
#### Rauchen/Rauchstopp:

Rauchen induziert CYP1A2, d.h. Rauchstopp erhöht Bioverfügbarkeit von CYP1A2 Substraten (z.B. Theophyllin, Amitriptylin, Paracetamol, Fluvoxamin)

#### Vitamin K-haltige Lebensmittel:

heben pharmakologische Vit-K-Depletion auf (cave: Phenprocoumon)

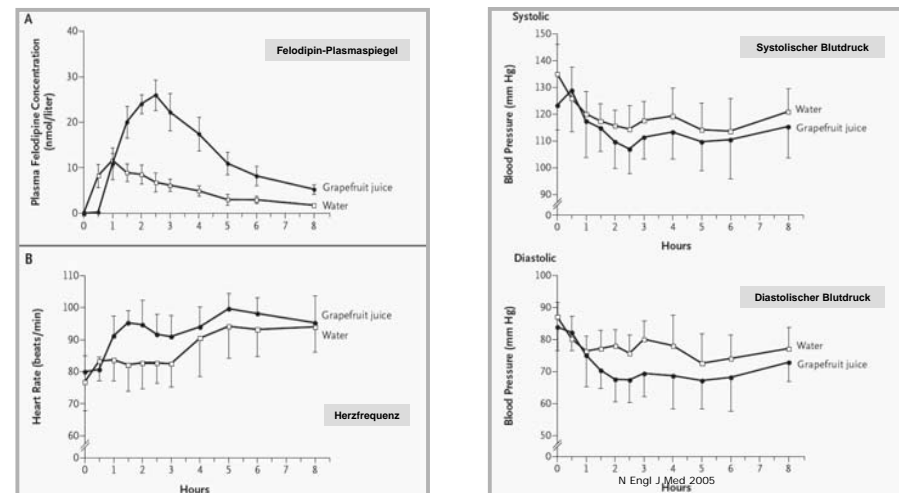
### Pharmakologisch-pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen CYP-Induktion und CYP Inhibition



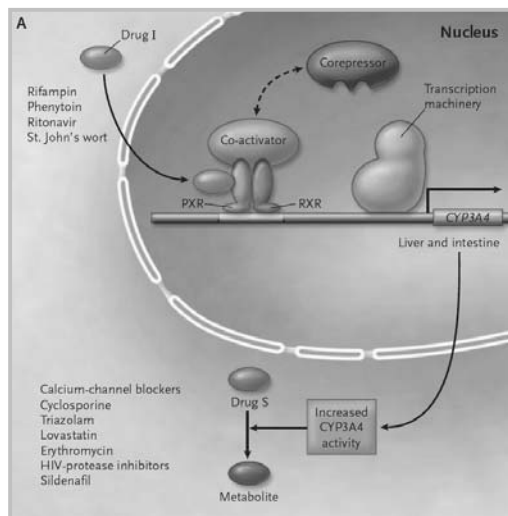
Pharmakokinetische Interaktionen durch Änderung des hepatischen Metabolismus

Hier beispielhaft dargestellt bei gleichzeitiger Einnahme von Felodipin und Grapefruchtsaft, welcher CYP3A4 in den Enterozyten inhibiert

### Folgen gleichzeitiger Einnahme von Felodipin und Grapefruchtsaft



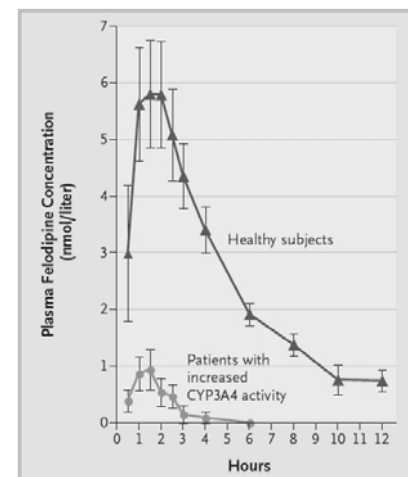




kojda.de

Pharmakokinetische Interaktionen durch Änderung des hepatischen Metabolismus

Hier beispielhaft dargestellt bei gleichzeitiger Induktion von CYP3A4, beispielsweise durch Johanniskraut (St. John's wort)



kojda.de

Pharmakokinetische Interaktionen durch Änderung des hepatischen Metabolismus

Hier beispielhaft dargestellt nach Einnahme von Felodipin bei Patienten mit erhöhter CYP3A4-Aktivität

**Interaktionen durch Nahrungs- und Genussmittel sind genauso effektiv und schädlich für Patienten, wie Interaktionen zwischen 2 Arzneimitteln.**

**Entsprechende Erkenntnisse müssen daher mit Nachdruck an Patienten vermittelt werden.**

kojda.de

## Fazit

Je mehr Arzneistoffe umso mehr AM-Interaktionen (Polypharmakotherapie)

Die Nichtbeachtung von Arzneistoff-Interaktionen stellt einen erheblichen Anteil der vermeidbaren UAWs in der ambulanten Versorgung dar.

Vermeidbare UAWs aufgrund von Arzneistoff-Interaktionen kommen in der Praxis der ambulanten Versorgung häufig vor.

Auch Nahrungsmittel und Patienten-immanente Faktoren wie Polymorphismen, Komorbiditäten und Lebensalter interagieren mit Arzneimitteln.

Wichtig ist ebenfalls nach Selbstmedikation zu fragen.

Nicht jede mögliche Interaktion ist auch klinisch relevant, weshalb jeder Interaktionscheck auch einen Handlungsbedarf angeben sollte.

Mögliche klinisch relevante Interaktionen sind beim Fehlen publizierter Fallberichte auch nicht Bestandteil von Fachinformationen und Datenbanken.

Geriatrische Patienten stellen eine besondere Problemgruppe dar, weil sie oft empfindlicher auf AM-Wirkungen reagieren und deutliche Veränderungen beim AM-Stoffwechsel aufweisen

kojda.de

## Empfehlung: Start low, Go slow, Keep low



komplette Arzneimittelanamnese  
 strenge Indikationsstellung  
 vorsichtig dosieren  
 laufende Therapie immer überprüfen  
 Verschreibungskaskaden vermeiden  
 Leitlinien bei prognostischen  
 Therapien oft nicht für geriatrische  
 Patienten gültig  
 Rabattverträge beachten  
 Apotheken einbeziehen  
 Angehörige einbeziehen

## Non-Compliance

## Geriatrie



## Ende der Veranstaltung

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

